

Immunologische Studien zur Frage der antigenen Dominanz von Fermentproteinen

(Übersicht am Beispiel der Lactatdehydrogenase)

1960

von

Hans Höhne

aus München

1960 № 86

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses
Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. F. Scheiffarth

Immunologische Studien zur Frage der antigenen
Dominanz von Fermentproteinen
(Übersicht am Beispiel der Lactatdehydrogenase)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

zu

ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von

Hans Höhne

aus München

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. E. Wetterer
Referent: Professor Dr. med. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 18. März 1968.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1-2
Versuchsanordnung und Methodik	2-3
Ergebnisse	4-5
Diskussion	5-8
Zusammenfassung	9
Literaturverzeichnis	10-14

E i n l e i t u n g :

In einer früheren Untersuchungsreihe (5) wurde im Tierexperiment die Frage der Isoantikörperbildung homologer Muskel - LDH geprüft. Das Ergebnis bestand darin, daß durch Sensibilisierung mit homologer LDH tatsächlich Isoantikörper induziert wurden, die sich sowohl durch Agglutinationstechnik, als auch mit Präzipitationsmethoden objektivieren ließen. In vorliegenden Untersuchungen sollten die Antigenität, bzw. die immunologischen Eigenschaften der Muskel - LDH des Kaninchens näher aufgeklärt werden. Insbesondere interessiert hier die Frage der immunologischen Organ-, wie auch Speziesspezifität. Analoge Untersuchungen mit geringfügiger Abwandlung in der Versuchsanordnung sind bereits im einschlägigen Schrifttum - allerdings unter Verwendung heterologer Antiseren - vorgenommen worden. So konnte z.B. gezeigt werden, daß die LDH eine immunologisch nachweisbare Spezifität mit Bezug auf die genetisch definierbaren Isoenzyme der LDH 1 und LDH 5 besitzt (11, 13a-e, 17, 18, 20, 23). Unter Berücksichtigung des Verteilungsmusters in den verschiedenen Organen gelingt damit zweifellos auch eine Charakterisierung von LDH - Mustern (1, 12, 15, 20, 21, 22, 23). Es liegen Untersuchungsergebnisse vor, wonach die genetisch definierbare LDH - Spezifität gegenüber der Organ-, als auch der Speziesspezifität dominant sind.

Außerdem sind sowohl aus dem eigenen Arbeitskreis, als auch aus der einschlägigen Literatur Arbeiten hervorgegangen, die sich mit der prinzipiell gleichen Fragestellung auf andere Serum-, bzw. Organenzyme beziehen, so z.B. auf die GPT, die GOT (7, 8, 9a - c, 12a) und die Amylase (19).

Im Hinblick auf die klinische Bedeutung spezifischer LDH - Nachweismethoden, wie auch auf Fragen im Rahmen der Enzymgrundlagenforschung, erscheint uns eine Dar-

stellung immunologischer Studien an LDH-Anti-LDH-Komplexen mitteilenswert.

Versuchsanordnung und Methodik:

Versuchsanordnung:

Ein spezifisches isoantikörperhaltiges Antiserum gegen homologe LDH aus Kaninchenmuskel ^{x)} wurde unter Verwendung verschiedener Antikörper - Nachweismethoden (s.u.) zur Prüfung der LDH - Organspezifität gegen Skelett- wie auch Herzmuskulatur, gegen Leber-, Nieren- und Schilddrüsenextrakt der gleichen Spezies, d.h. des Kaninchens, sowie gegen die entsprechenden menschlichen Organextrakte und gegen das Serum eines Patienten mit Myokardinfarkt, zur Reaktion gebracht.

Methodik:

Hinsichtlich der Charakterisierung der verwendeten LDH, sowie des Sensibilisierungsmodus wird auf eine frühere Arbeit hingewiesen (5). Die Gewinnung der Organextrakte erfolgte nach eigenen, schon früher erprobten Verfahren.

Passive Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN (2):

Zum Nachweis agglutinierender Isoantikörper wurde im wesentlichen nach dem von BOYDEN angegebenen Verfahren gearbeitet, wobei im Prinzip an gewaschene und

x)

Lactat-Dehydrogenase (Kaninchenmuskel) für analytische Zwecke (Kristallsuspension) der Firma C.F. BOEHRINGER u. Söhne, GmbH Mannheim

tannierte Erythrozyten als Antigen die isolierte LDH aus Kaninchenmuskel bzw. das LDH-haltige Humanserum, bzw. die Organextrakte gebunden und einer geometrischen Verdünnungsreihe des LDH-Antiserums zugesetzt wurden.

Latexagglutination:

Als Variante der Agglutinationsreaktionen wurde die Latex-Agglutinationstechnik (6, 9c, 10a,b) zum Nachweis der gebildeten LDH-Isoantikörper in die Untersuchungsserie mit einbezogen. Hierbei wurden zwei verschiedene Versuchsreihen angesetzt: Es wurde das Antikörper-, bzw. das Kontrollglobulin an Latexpartikel gebunden und in konstanter Menge dem in unterschiedlicher Konzentration (Verdünnungsreihe) vorliegenden Antigen zugesetzt.

In einer zweiten Reihe wurde LDH, bzw. das jeweilige Antigen ^{x)} an Latex ^{xx)} gebunden und ihrerseits in konstanter Menge einer geometrischen Verdünnungsreihe des Antiserums zugefügt.

Zweidimensionale Immunodiffusion nach OUCHTERLONY:

Diese Technik wurde angewandt zur Demonstration eventuell präzipitierender Eigenschaften der LDH-Isoantikörper. Praktisch wurde nach den methodischen Angaben von OUCHTERLONY vorgegangen.

x) LDH-angereichertes Serum vom Menschen, bzw. Organextrakte.

xx) Latex-Partikel, 0,81 Micron der Fa. HYLAND Lab.
Los Angeles, Calif., U.S.A.

Ergebnisse:

Mit der passiven Hämagglutination nach BOYDEN (s. Abb. 1) konnte zunächst nachgewiesen werden, daß die LDH aus Kaninchenmuskel zur Isoantikörperbildung geführt hat, und daß ein relativ hochtitriges Isoantikörperserum vom Kaninchen auch mit den in der Versuchsanordnung angegebenen Organextrakten vom Kaninchen unter Hämagglutination reagiert. Es war allerdings aufgefallen, daß nahezu in allen Proben in den Stufen 1 - 4 keine Hämagglutination nachweisbar wurde, daß dann aber in den Verdünnungsstufen 6 - 16 (d.h. bis zu einem Titer von 1 : 39 936) deutliche Agglutinationen nachweisbar wurden. Das Serum vom Menschen mit erhöhter LDH-Aktivität ließ sich mit demselben Anti - LDH - Serum bis zu einer Verdünnungsstufe von 1 : 8 agglutinieren. Die menschlichen Organextrakte ergaben in keinem Fall eine positive Reaktion.

Mit der Latex-Fixationstechnik (Abb. 2) konnte bei Anwendung eines Latex-Antikörperkomplexes (Latex- γ -Globulin) in den ersten Verdünnungsstufen des Antigens eine Art Hemmzone festgestellt werden, d.h. es kam zu keiner Latex-Agglutination. Erst in Verdünnungen der Stufen 5 - 14 konnten positive Resultate objektiviert werden, während jenseits dieser Stufen das Ergebnis wieder negativ ausfiel. Unter Verwendung eines Latex - LDH - Komplexes (Latex - Antigen) konnte demgegenüber in den ersten Verdünnungen des spezifischen Immunserums, zumeist in den Stufen 1 - 6, eine positive Agglutinationsreaktion nachgewiesen werden, während danach, d.h. in den Stufen 8 - 16, die Proben negativ wurden.

Mit der zweidimensionalen Immunodiffusion konnte unter Verwendung des Anti - LDH - Serums vom Kanin-

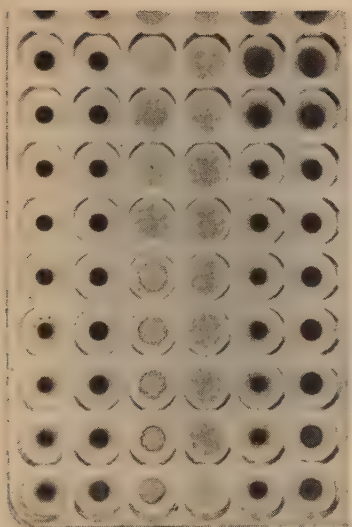


Abb. 1a: Ergebnisse der passiven Hämagglutinationsreaktion mit spezifischem - im Isosensibilisierungsversuch gewonnenem - Anti - LDH - Serum und unterschiedlichen Konzentrationen eines Reinspräparates von LDH aus Kaninchenmuskel.
Oben: Übersicht mit Verdünnungsreihen.

Unten: Vergrößerter Ausschnitt einer negativen (Knopfbildung) und einer positiven (Ringphänomen) Agglutinationsreaktion.

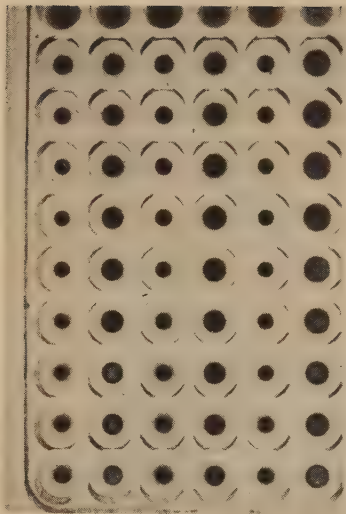


Abb. 1b: Ergebnisse der passiven Hämagglutinationsreaktion unter Verwendung verschiedener Organextrakte des Kaninchens sowie des Menschen (als Antigene) und des gleichen Anti-LDH-Serums wie in der Versuchsanordnung der Abb.1a.

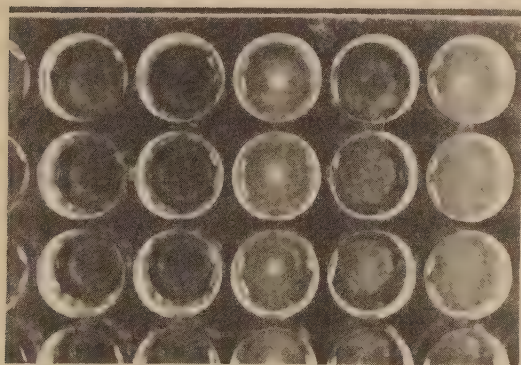
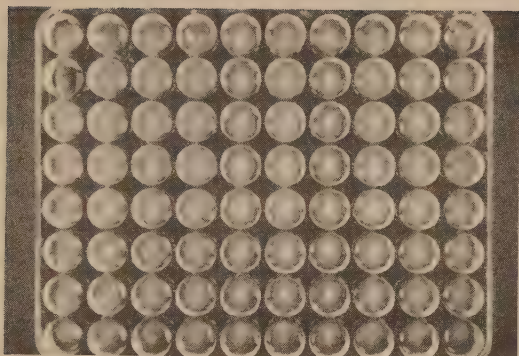


Abb. 2: Ergebnisse der Latex-Fixationstechnik
(Latexpartikel-Agglutinationsreaktion) der Ver=
suchsanordnung wie in Abb. 1a.

Oben: Übersicht

Unten: Vergrößerter Ausschnitt mit Gegenüber=
stellung negativer (diffuse Trübung)
und positiver (Präzipitatknopf-Bildung)
Reaktionen.

Beachte den Unterschied gegenüber der
Hämagglutinationsreaktion!

chen (Isoimmunserum) gegen LDH und sämtliche Organextrakte vom Kaninchen je eine unscharf begrenzte Präzipitationslinie mit Identitätsreaktion (Verschmelzungsphänomen) in unterschiedlicher Konzentration wahrgenommen werden, gegen Humanserum und die menschlichen Extrakte war dieses Phänomen jedoch nicht zu objektivieren.

D i s k u s s i o n :

Aus der Tatsache, daß sich mit der passiven Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN positive Agglutinationsreaktionen zwischen der zur Isosensibilisierung verwendeten LDH aus Kaninchenmuskel und dem Antiserum vom Kaninchen ergeben haben, ist der Schluß zu ziehen, daß eine ausreichende Isosensibilisierung des Kaninchens mit dem Ferment erfolgt ist. Daß darüber hinaus auch mit verschiedenen Organextrakten vom Kaninchen mehr oder weniger stark erhöhte Hämagglutinationstiter nachweisbar waren, beweist einerseits, daß in verschiedenen Organen LDH in unterschiedlich hohem Maße enthalten, andererseits, daß die LDH über die Organspezifität hinaus dominant antigen wirksam ist.

Die unterschiedlich hohen Hämagglutinationstiter hängen wohl mit dem Isoenzym - Verteilungsmuster in den verschiedenen Organen zusammen. Über diese prinzipiellen Reaktionen eines spezifischen Anti - LDH - Serums und das Verteilungsmuster der Isoenzyme in Organhomogenaten und biologischen Flüssigkeiten herrschen heute weitgehend klare Vorstellungen. So haben z.B. NISSELBAUM und BODANSKY (13a - e) durch entsprechende immunologische Studien nachweisen können,

daß bei Verwendung von gereinigter Anti - Kaninchen - Herzmuskel - LDH zwar eine beachtliche Hemmung von Kaninchen - Herzmuskel - LDH (hauptsächlich LDH ₁ enthaltend) erreicht wird. Kaninchen - Skelettmuskel - LDH (vorwiegend aus LDH ₅) jedoch nur sehr geringgradig gehemmt wird. Diese Beobachtungsfak= tatsache kann ohne weiteres damit erklärt werden, daß die Isoenzyme der LDH, von welchen im wesentlichen auf Grund ihrer elektrophoretischen Differenzierung 5 Komponenten bekannt geworden sind, als Komposition eines Hybridensatzes aus zwei Homozygoten, der LDH 1 und der LDH 5, aufzufassen sind. Demnach entwickelt ein spezifisches, hochtitriges LDH 1 - Serum optimale Antigen - Antikörperreaktionen mit maximalen Agglutinationstitern, bzw. stärksten Präzipitationsphänomenen.

Gegen LDH 2 würden die semiquantitativ meßbaren Antikörperreaktionen weniger stark ausfallen, gegen LDH 3 und LDH 4 minimal und gegen LDH 5 negativ. Umgekehrt würde mit einem spezifischen Antiserum gegen gereinigtes Isoenzym der LDH 5 der Titerabfall, bzw. die Reduzierung der Präzipitationsreaktion in Richtung der LDH 1 erfolgen. Je nach Verteilungsmuster bzw. Kombination der Isoenzyme in einer biologischen Flüssigkeit und je nach Anwendung eines spezifischen Antiserums ergeben sich unterschiedliche immunologische Reaktionsausfälle.

Die Tatsache, daß das Antiserum vom Kaninchen gegen spezifische, wenn auch individualfremde LDH mit einem menschlichen Serum mit erhöhter LDH - Aktivität, wie auch mit verschiedenen menschlichen Organextrakten, in welchen nachweislich LDH enthalten war, keine ausreichend hohen Agglutinationstitern ergab, steht in Diskrepanz zu den Befunden anderer Autoren (13a - e, 16a - c, 17), welche auf Grund ihrer Versuchsergebnisse mit der LDH verschiedener Spezies

Kreuzreaktionen erzielen konnten. Allerdings nahm die Intensität der Kreuzreaktionen mit der Entfernung der Tierspezies innerhalb der phylogenetischen Reihe ab. Dasselbe wurde auch für andere Fermentsysteme (GOT, GPT) beobachtet. Zu bedenken ist jedoch, daß die von den Autoren mitgeteilten Ergebnisse mit hochtitrigen Anti - LDH - Seren erzielt wurden, die im heterologen Sensibilisierungsversuch gewonnen wurden. In den vorliegenden eigenen Untersuchungen wurde demgegenüber mit Isoantikörpern gearbeitet, die einen höheren Spezifitätsgrad, dafür aber offenbar ein kürzeres immunologisches Aktivitätsspektrum aufweisen, weshalb bei Vergleich von Kaninchen und Mensch bereits keine Kreuzreaktionen mehr objektivierbar werden.

Die mit der Latex - Fixationstechnik erzielten Ergebnisse zeigen, wenn man von der Verschiedenheit der methodischen Voraussetzungen und damit auch der Reaktionsausfälle absieht, gute Übereinstimmung. Sowohl für die Latex - Fixationstechnik als auch für die Hämagglutinationsreaktion war bei Bindung des Immunglobulins an die korpuskulären Elemente (Erythrozyten, bzw. Latexpartikel) eine negative Reaktion bis zu 4 bzw. 5 Verdünnungsstufen auffallen, die als Hemmzone zu deuten ist und die bei Angabe von Titerstufen zu berücksichtigen ist.

Eine Überlegenheit der einen gegenüber der anderen Methode war mit Bezug auf den immunologischen Spezifitätsgrad und - semiquantitativ meßbaren - Reaktionsausfall nicht wahrzunehmen. Es ist allerdings der Latextechnik insofern in Zukunft der Vorzug zu geben, als sich die synthetisch herstellbaren und genormten Latexpartikel im Vergleich zu den biologischen Elementen der Erythrozyten durch

konstante Bedingungen und bessere Haltbarkeit auszeichnen. Somit wird eine zuverlässigere Bereitstellung der Testsubstanz, d.h. des an Latex gebundenen spezifischen Anti - LDH - Serums, ermöglicht, was für eine Routinemethode eine enorme Bereicherung darstellt.

Die Befunde der zweidimensionalen Immunodiffusion beweisen, die Eiweiß - Natur der LDH sowie den Reinheitsgrad der vorgelegenen Isoenzymfraktion. Die negativen Reaktionsausfälle bei Prüfung des Isoantikörpers gegen sein spezifisches Enzym aus dem Serum und den Organextrakten verschiedener Spezies finden wohl ihre Erklärung im gleichen Prinzip, wie die unterbliebenen Kreuzagglutinationen.

Überraschend ist in vorliegenden Untersuchungsergebnissen die Tatsache, daß hier überhaupt präzipitierende Antikörper unter der hier gegebenen Versuchsanordnung, d.h. der Isosensibilisierung nachweisbar wurden. Bekanntlich sind Isoantikörper ihrem Wesen nach agglutinierende inkomplette Antikörper, die somit nur durch Agglutinationsreaktionen objektiviert werden können. Möglicherweise handelt es sich bei diesen Präzipitationsphänomenen um den Ausdruck einer Sensibilisierung gegen eine stärker heterolog wirksame determinante Gruppe des Eiweißmoleküls der LDH, die mit der eigentlichen Fermenteigenschaft nicht identisch ist. Es bleibt weiteren Analysen vorbehalten, diese Beobachtung zu klären.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

- 1). Es wurden spezifische LDH-Antikörper im Iso-sensibilisierungsversuch nachgewiesen.
- 2). Agglutinations- und Präzipitationseigenschaften dieses Antikörpers wurden objektiviert.
- 3). Es zeigte sich eine immunologische Dominanz der Ferment- und Spezieseseigenschaft gegenüber der Organspezifität. Jedoch war der Ausfall der Kreuzreaktionen mit der LDH anderer Spezies negativ. Hier wurde allerdings nur die Spezies Mensch geprüft.
- 4). Unter den Agglutinationstechniken wurden die Erythrozyten-Hämagglutination und die Latextechnik miteinander verglichen und im Prinzip kein Unterschied gefunden. Dennoch wird man dem Latextest den Vorzug geben.

Die vorliegenden Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung des einschlägigen Schrifttums diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

- 1) AVRAMEAS, S. und K. RAJEWSKY:
Immunological characteristics of some lactic dehydrogenases.
Nature (London) 201, 405 (1963)
- 2) BOYDEN, S. V.:
The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera.
J. exp. Med. 83, 107 (1952)
- 3) DOMINGUEZ, J. M. und O. H. PEARSON:
Immunologic measurement of growth hormone in human sera.
J. clin. Endocr. 22, 865-872 (1962)
- 4) GÖTZ, H. und F. SCHEIFFARTH:
Immunoelktrophoretische Untersuchungen an Organextrakten.
Klin. Wschr. 587-589 (1963)
- 5) GÖTZ, H., F. SCHEIFFARTH und P. MITZEL:
Immunologische Studien zur Frage der Isosensibilisierung mit Fermentproteinen (Übersicht am Beispiel der Lactatdehydrogenase).
Enzymol. biol. clin. 1968 (im Druck)
- 6) HURIEZ, C., F. DESMONS, P. AGACHE, J. BAELDEN et J.-P. DUQUENNE:
La réaction au latex-histamine de Mikol, Renoux et Merklen en dermatologie d'après 1000 déterminations.
Presse med. 72, 909 (1964)
- 7) LANG, N.:
Antikörper gegen Transaminasen.
Int. Arch. Allergy 26, 345-355 (1965)

- 8) LANG, N. und B. HOEFFGEN:
Kopräzipitation und Präzipitationshemmung
durch nichtimmunologische Proteinassoziationen.
Proc. 11th Colloq. "Protides of the Biol.
Fluids" Bruges 1963, p.377. Amsterdam,
Elsevier Publ. Co. 1964 (Ausführliche Ver=
öffentlichung in Vorbereitung)
- 9) LANG, N. und S. MASSARRAT:
a) Versuche zur immunologischen Enzymbestimmung
mit Transaminasen-Antikörpern.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 68, 275 (1962)
b) Immunologie und Enzymkinetik der Transaminasen
verschiedener Organe und Spezies.
Proc. 12th Colloq. "Protides of Biol. Fluids",
Bruges 1964, p.246 Amsterdam, Elsevier publ.
Co., 1964
c) Immunologische Untersuchungen an Transaminasen.
Verh. dtsh. Ges. Physiol. Chem., 15. Mos=
bacher Kolloquium: Immunchemie 1964, p.210,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1965
- 10) LANG, N. und A. WIETASCH:
a) Latextest zur Bestimmung von Transaminasen-
Antikörpern.
Klin. Wschr. 44, 9, 1966
b) Ein Latextest zur Transaminasenbestimmung im
Serum.
Naturwissenschaften 53, 40 (1966)
- 11) MARKERT, C.L. und E. APPELLA:
Immunochemical properties of lactate dehydro=
genase isoenzymes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 103, 915 (1963)
- 12) MASSARAT, S. und N. LANG:
a) Organspezifität von Antikörpern gegen Herz=
muskel-Transaminasen.

Transact. 7th Internat. Congr. Intern. Med.,
1962/1, p.508, Stuttgart, Georg Thieme 1963

- b) Immunologie und Enzymkinetik der GOT und der GPT.

Klin. Wschr. 43, 510-514 (1965)

Klin. Wschr. 43, 597-602 (1965)

Klin. Wschr. 43, 602-606 (1965)

13) NISSELBAUM, J.S. und O. BODANSKY:

- a) Reactions of lactic dehydrogenase from various rabbit organs with antirabbit muscle lactic dehydrogenase.

J. Biol. Chem. 234, 3276 (1959)

- b) Differences between the lactic dehydrogenases isolated from human heart and liver.

Federat. proc. 19, 336 (1959)

- c) Purification and properties of human heart lactic dehydrogenase.

J. Biol. Chem. 236, 323 (1961)

- d) Reactions of human tissue lactic dehydrogenases with antisera to human heart and liver lactic dehydrogenases.

J. Biol. Chem. 236, 401 (1961)

- e) Purification, kinetic and immunochemical studies of the major variants of LDH from human liver, hepatoma and erythrocytes, comparison with major variants of human heart LDH.

J. Biol. Chem. 238, 869 (1963)

14) OUCHTERLONY, Ö:

Antigen and antibody reactions in gels.

Acta path. microbiol. scand. 26, 507 (1949)

- 15) PFLEIDERER, G.:
Lactat-Dehydrogenase.
Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-
chemischen Analyse VI, 356-363 (1964), 10.Aufl.
- 16) FLAGEMANN, P.G.W., K.F. GREGORY und F. WROBLEWSKI:
a) The electrophoreticall distinct forms of
mammalian lactic dehydrogenase.
I. Distribution of lactic dehydrogenases in
rabbit and human tissues.
J. Biol. Chem. 235, 2282 (1960)
b) II. Properties and interrelationships of rabbit
and human lactic dehydrogenase isozymes.
J. Biol. Chem. 235a, 2282 (1960)
c) III. Influence of temperature on the lactic
dehydrogenases in rabbits.
Biochem. Z. 334, 37-48 (1961)
- 17) RAJEWSKY, K.:
Enzymprotein als Antigen.
Immunologische Studien an Lactatdehydrogena=
sen.
Immunchemie. 15. Coll. Ges. physiol. Chem.
22. / 25. IV. 1964 Mosbach / Baden, Springer
1965, p. 173-193
- 18) RAJEWSKY, K. und D. FAUST:
Antikörper gegen tierische Lactatdehydroge=
nasen.
Behringwerk-Mitt. 47, 35-44 (1967)
- 19) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und H. HARTMANN:
Immunologische Studien an Pankreasfermenten.
Enzymol. biol. clin. 5, 179-192 (1965)
- 20) VESELL, E.S., und A.G. BEARN:
The heterogenity of lactic and malic-dehydro=
genase.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 286 (1958)

21) WACHSMUTH, E.D. und G. PFLEIDERER:

Biochemische Untersuchungen an kristallinen Isoenzymen der Lactatdehydrogenase aus menschlichen Organen.

Biochem. Z. 336, 545-556 (1963)

22) WIELAND, T. und G. PFLEIDERER:

Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenase verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese.

Biochem. Z. 329, 112 (1957)

23) WILKINSON, J.H.:

Isoenzymes.

E. u. F.N. Spon Ltd., London (1965)

Herrn Prof. Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referats und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frl. Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 13. Oktober 1941 wurde ich als Sohn des jetzigen Ministerialdirigenten Dr. Ernst Höhne in München geboren.

Vier Jahre besuchte ich die Volksschule in München und Erlangen. 1952 wechselte ich auf das Gymnasium über, dessen Besuch ich im Juni 1961 mit dem Abitur am Deutschen Gymnasium in München abschloß.

Da ich schon als Schüler starkes Interesse am Arztberuf hatte, begann ich im Herbst 1961 mit dem Medizinstudium in Erlangen. Hier legte ich auch meine naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung (1964) ab. Anschließend besuchte ich zwei Semester die Universität Innsbruck und kam danach wieder nach Erlangen zurück, wo ich mein Studium mit dem Staatsexamen und der Promotion zu beenden gedenke.



LUDWIG MÖLLER
BUCH- UND FOTODRUCK
ERLANGEN · FAHRSTR. 5